

**CORRELACIÓN ENTRE HALLAZGOS IMAGENOLÓGICOS Y MARCADORES  
HORMONALES EN EL INICIO DE LA PUBERTAD FEMENINA.**

**JHONATHAN REINA ALZATE**

**MARIA FERNANDA SALDARRIAGA ARANGO**

**DIRECTOR:**

**MARGARITA MARÍA TAMAYO ORTIZ.**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
ESPECIALISTAS EN RADIOLOGÍA**

**UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**MEDELLIN**

**2020**

## RESUMEN

**Introducción:** el objetivo del estudio fue determinar el desempeño diagnóstico de la ecografía pélvica transabdominal, la evaluación del desarrollo mamario por ecografía y la edad ósea en la identificación del inicio de la pubertad, en población pediátrica femenina de la Clínica Las Américas, Medellín, Colombia.

**Métodos:** Se incluyeron pacientes femeninas de 11 años o menos, remitidas entre marzo de 2016 y marzo de 2019 por aparición de signos de inicio de la pubertad. Se usó como estándar de referencia para el diagnóstico de pubertad la medición basal de hormona luteinizante (LH) sérica, con la cual se comparó la ultrasonografía pélvica y mamaria, así como la edad ósea. Se realizaron cálculos de sensibilidad, especificidad, valores predictivos (VPP y VPN), razones de verosimilitud (LR+ y LR-) y análisis por subgrupos de edades.

**Resultados:** Se analizaron 43 pacientes. La evaluación ecográfica del desarrollo mamario demostró la sensibilidad más alta (94.1 %) dentro de todos los parámetros de imagen evaluados, aunque con baja especificidad. No obstante, características como la longitud del cuerpo del útero  $> 3.0$  cm y la presencia de eco endometrial fueron altamente específicas para la identificación del inicio de la pubertad, particularmente en pacientes de 8 años o menos.

**Conclusión:** La ecografía pélvica, la valoración ecográfica del Tanner mamario y la evaluación de la edad ósea son herramientas útiles para la confirmación del inicio de la

pubertad. Los resultados de este estudio apoyan su utilización en la práctica clínica local en el abordaje de trastornos puberales en niñas.

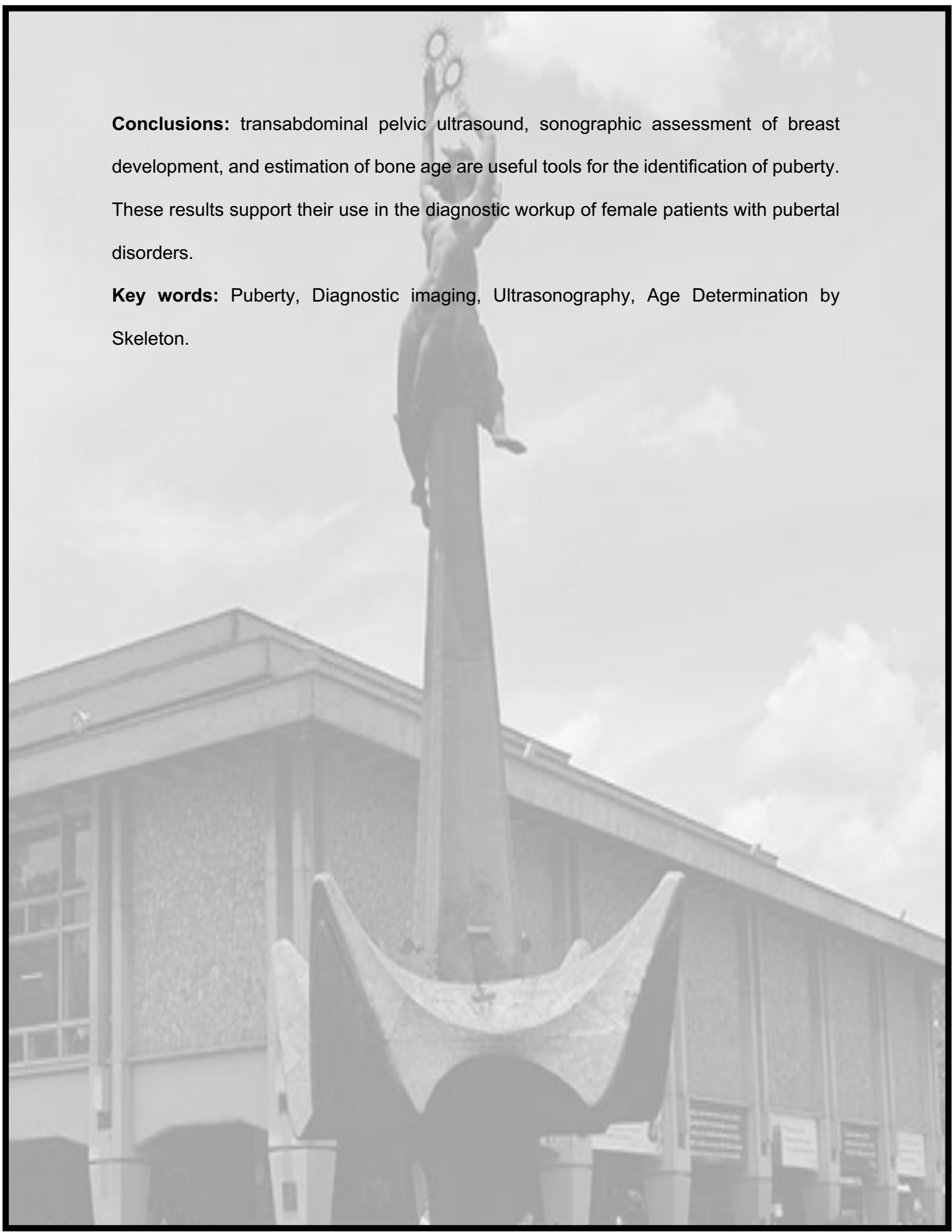
**Palabras clave:** Pubertad, Diagnóstico por Imagen, Ultrasonografía, Determinación de la Edad por el Esqueleto.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** the goal of the present study is to evaluate the diagnostic performance of transabdominal pelvic ultrasound, sonographic assessment of breast development, and the estimation of bone age in identifying the onset of puberty in female children referred to Clínica Las Américas, in Medellín, Colombia.

**Methods:** we collected information from female patients  $\leq 11$  years of age, who were referred from March 2016 to March 2019 because of signs suggestive of pubertal onset. Basal serum LH measurement was used as the gold standard for diagnosing puberty. Transabdominal pelvic ultrasound, sonographic assessment of breast development, and the estimation of bone age were compared with the gold standard; sensitivity, specificity, predictive values, and likelihood ratios were calculated, and age subgroup analysis was performed as well.

**Results:** a final sample comprising 43 patients was obtained. Sonographic assessment of breast development had the highest sensitivity (94.1%) among the variables evaluated, although with low specificity. However, a longitudinal measure of the body of the uterus  $> 3$  cm, as well as visualization of the endometrial echo, were highly specific for the identification of pubertal onset, particularly in patients  $\leq 8$  years of age.

A grayscale photograph of a tall, slender monument. At the top of the monument is a figure of a person with arms raised, holding two circular objects. The monument is set against a cloudy sky. In the background, there is a building with a flat roof and large windows. The overall image has a faded, watermark-like appearance.

**Conclusions:** transabdominal pelvic ultrasound, sonographic assessment of breast development, and estimation of bone age are useful tools for the identification of puberty. These results support their use in the diagnostic workup of female patients with pubertal disorders.

**Key words:** Puberty, Diagnostic imaging, Ultrasonography, Age Determination by Skeleton.

## INTRODUCCIÓN

La pubertad se relaciona con diversos cambios morfológicos y funcionales como consecuencia de la activación del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas [1–3]. La identificación de estos cambios y su correlación con la edad de aparición tiene utilidad en la diferenciación entre el desarrollo puberal normal y variantes de la pubertad, incluyendo el reconocimiento de pacientes con pubertad precoz [4], que se define como la aparición de características sexuales secundarias antes de los 8 años en niñas [5]. Asimismo, se reconoce una presentación temprana de la pubertad (características sexuales entre 8 y 9 años en las niñas), dividida en una forma lenta, sin aceleración significativa del crecimiento y en una forma rápidamente progresiva, que se caracteriza por maduración epifisaria acelerada con una altura final disminuida, así como estrés psicológico [6,7].

En la actualidad se conoce que la pubertad suele tener un inicio más temprano que lo reportado previamente, pero la mayor parte de estos registros provienen de descripciones de la edad de la menarquia y del examen físico [8]. En un estudio se describió que la edad promedio de menarquia entre las niñas estadounidenses era de 12.34 años, 12.06 años entre niñas negras no hispanas, 12.09 años en niñas mexicoamericanas y 12.52 años en niñas blancas no hispanas [9]. Del mismo modo, en el National Longitudinal Study of Adolescent Health, las niñas afroamericanas tenían una probabilidad 1.55 veces mayor de presentar la menarquia antes de los 11 años en comparación con las niñas blancas [8].

Para lograr la diferenciación entre el desarrollo puberal normal y sus variantes se han utilizado diferentes herramientas clínicas, de laboratorio e imágenes, tales como la escala de desarrollo de Tanner, la medición de gonadotropinas séricas [10], la estimación de la edad ósea, así como la evaluación del desarrollo mamario por ecografía y la realización de ecografía pélvica transabdominal en el caso de las niñas.

La capacidad de la ecografía para evaluar el desarrollo de las mamas, las características anatómicas de los órganos genitales internos y su asociación con el inicio de la pubertad ha sido estudiada en trabajos previos, encontrando resultados variables en cuanto al rendimiento diagnóstico, pero que en general favorecen su uso en el abordaje de las pacientes con sospecha de trastornos de la pubertad [11–14].

A pesar de lo anterior, la mayoría de los estudios han sido realizados en poblaciones europeas y asiáticas, además de haber utilizado como prueba de referencia la medición de gonadotropinas luego de la estimulación con análogos de GnRH. Si bien esta prueba permite detectar la activación del eje hormonal que conlleva a la pubertad, en la práctica su uso suele reservarse para los casos en los cuales hay discordancia entre la sospecha clínica y la medición basal de LH, que constituye actualmente la prueba de laboratorio de elección y el criterio para establecer el inicio de la pubertad [4].

Dada la ausencia de datos en población hispana, la evidencia que apunta a diferencias raciales en el desarrollo puberal [15,16], la mayor frecuencia de trastornos puberales en el sexo femenino y teniendo en cuenta que la aparición de la menarquia alrededor de los 11 - 12 años en las diferentes poblaciones se considera un signo definitorio de pubertad, el presente estudio tiene como objetivo determinar el desempeño diagnóstico de la ecografía pélvica transabdominal, la evaluación del desarrollo mamario por ecografía y

la estimación de la edad ósea mediante la interpretación del carpograma en la identificación del inicio de la pubertad, en población pediátrica de sexo femenino de la Clínica Las Américas, en el período comprendido entre marzo de 2016 y marzo de 2019.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Estudio observacional analítico de corte transversal, llevado a cabo en la Clínica Las Américas, un centro hospitalario de alto nivel de complejidad de la ciudad de Medellín, Colombia, entre marzo de 2016 y marzo de 2019. Se incluyeron pacientes de sexo femenino menores de 11 años, con signos de inicio de la pubertad tales como aparición de vello axilar o púbico, desarrollo mamario y aceleración en la velocidad de crecimiento, que además hubiesen sido evaluadas con medición de LH sérica basal, ultrasonografía pélvica y mamaria y edad ósea. Se excluyeron pacientes con alteración del sistema nervioso central, presencia de enfermedad crónica o pubertad precoz periférica, basado en la revisión de las historias clínicas.

La edad ósea se evaluó mediante radiografías de la mano izquierda (carpograma), de acuerdo al Atlas de Edad ósea digital Editorial Oxford, modificado de Greulich y Pyle, considerando como crecimiento acelerado o avanzado para la edad, una diferencia de más de dos desviaciones estándar para la edad [14,17].

Todos los estudios de ultrasonido pélvico transabdominales fueron realizados por dos radiólogos, con 3 y 15 años de experiencia en radiología pediátrica respectivamente, utilizando un transductor convexo de 6 MHz con vejiga llena. Cada paciente fue evaluado

sólo en una ocasión por alguno de los dos radiólogos, quienes desconocían los resultados de laboratorio y demás datos de la historia clínica.

Las medidas uterinas incluyeron la longitud uterina y la relación cuerpo:cérvix (C:C) (diámetro anteroposterior del cuerpo dividido por el diámetro anteroposterior del cuello uterino).

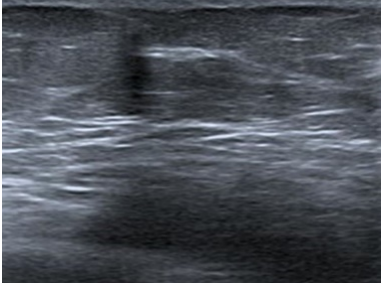
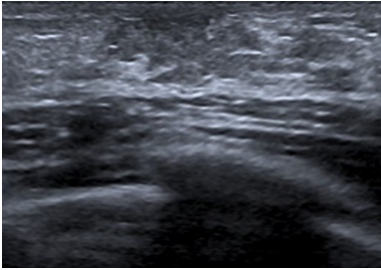
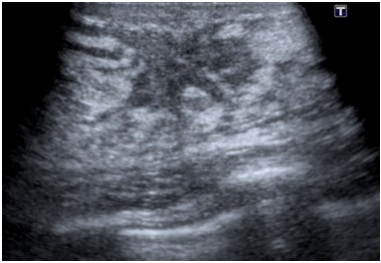

El volumen ovárico también se realizó mediante la fórmula elipsoide:  $V \text{ (cm}^3\text{)} = \text{diámetro longitudinal (cm)} \times \text{diámetro transversal (cm)} \times \text{diámetro anteroposterior (cm)} \times 0.5236$ .

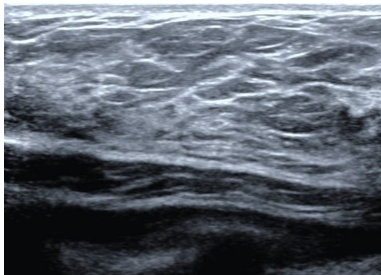
Una longitud uterina mayor de 3 cm, una relación cuerpo:cuello  $\geq 2:1$ , la presencia de ecogenicidad endometrial y un volumen ovárico de  $>2 \text{ cc}$  (promediando los volúmenes de ambos ovarios) fueron consideradas como evidencia de pubertad. No se evaluó el número ni el tamaño de los folículos ováricos.

La evaluación ecográfica del Tanner mamario se realizó con un transductor de matriz lineal de 12 MHz, clasificando a las pacientes en 5 etapas de desarrollo de acuerdo con hallazgos ecográficos característicos [18,19] (Figura 1). Se consideró indicador de desarrollo puberal a partir de la etapa II.



FIGURA 1. Evaluación ecográfica del Tanner mamario.

ETAPA	CARACTERÍSTICAS ECOGRÁFICAS	
I	Tejido retroareolar hiperecoico mal definido, no glandular	
II	<p>Nódulo retroareolar hiperecoico con una zona hipoeoica central en forma de estrella o lineal.</p> <p>Conductos ramificados simples.</p>	
III	<p>Tejido glandular hiperecoico que se extiende desde el área retroareolar.</p> <p>Región hipoeoica central en forma de araña.</p>	
IV	<p>Tejido fibroglandular hiperecoico – periareolar.</p> <p>Nódulo hipoeoico prominente en la región central.</p>	

V	<p>Tejido glandular hiperecoico.</p> <p>Aumento del tejido adiposo subcutáneo anterior.</p> <p>Sin nódulo central hipoeicoico.</p>	
---	--	--

El estándar de referencia usado para el diagnóstico fue la concentración sérica de LH basal (medición al azar), utilizando como punto de corte  $> 0.3$  U/L, sobre el cual se ha reportado en la literatura una especificidad cercana al 100% y una sensibilidad del 90% [20]. Aunque también se midieron concentraciones de FSH y estradiol sérico, estas no fueron tenidas en cuenta en el análisis estadístico.

La información se obtuvo partir del programa para el reporte de imágenes radiológicas y ecográficas y los datos del laboratorio clínico de la Clínica Las Américas, con un intervalo de tiempo no mayor a 3 meses entre la adquisición de las imágenes y los resultados de laboratorio.

El análisis se llevó a cabo a través del programa Stata versión 14 de acuerdo a los objetivos propuestos. Se usaron frecuencias absolutas y relativas para describir las variables cualitativas, así como promedio y desviación estándar o mediana y rangos intercuartílicos para las variables cuantitativas según su distribución en la población de estudio. Se realizaron cálculos de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos (VPP y VPN) y razones de verosimilitud (LR+ y LR-), al igual que análisis por subgrupos de edades.

La investigación tuvo aval para su ejecución por parte del Comité de Ética de la institución; además se realizó con base en los principios éticos para la investigación, ciñéndose a la Declaración de Helsinki y resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia. Se obtuvo consentimiento informado por parte de los tutores legales de las pacientes para el uso de los datos.

## **RESULTADOS**

Durante el período de estudio se recolectaron 181 pacientes a quienes se les realizó ecografía pélvica transabdominal para la evaluación del inicio de la pubertad. Se excluyeron 76 pacientes por no disponer información sobre la edad ósea ni del Tanner mamario por ecografía, así como 59 pacientes sin datos de laboratorio y 3 que no aceptaron participar en el estudio. Finalmente se incluyeron 43 pacientes en el análisis.

La media de edad fue de 8.8 años (DE: 1.4), con un rango entre 6 y 11 años. 17 niñas tenían 8 años o menos y 26 eran mayores de 8 años. Se confirmó el diagnóstico de inicio de la pubertad en 17 pacientes de acuerdo con el valor de LH, correspondientes al 39.5% de la muestra, de las cuales 4 tenían 8 años de edad o menos y por consiguiente fueron consideradas con pubertad precoz. Los hallazgos ecográficos y de laboratorio de la población estudiada se resumen en la tabla 1.

TABLA 1. Hallazgos ecográficos y de laboratorio de la población estudiada

<b>VARIABLE</b>	<b>VALOR</b>
<b>Útero</b>	
Longitud del cuerpo uterino (mm), Me(RIC)	18 (14 – 22)
Relación Cuerpo uterino: Cérvix, X(DE)	1.1 (0.3)
<b>Ovarios</b>	
	<b>cc, Me(RIC)</b>
Volumen ovario derecho	1.5 (1 – 2.6)
Volumen ovario izquierdo	1.6 (1 – 2.3)
<b>Tanner mamario</b>	
	<b>n (%)</b>
Etapa I	13 (30.2)
Etapa II	24 (55.8)
Etapa III	6 (14)
Etapa IV o V	0 (0%)
<b>Parámetros de laboratorio</b>	
	<b>(U/L), Me(RIC)</b>
LH basal	0.24 (0.1 – 0.8)

mm: milímetros, Me: media, RIC: rango intercuartilíco, X: mediana, DE: desviación estándar, cc: centímetros cúbicos, n: número, U/L: unidades por litro.

El rendimiento diagnóstico de las variables evaluadas en comparación con el estándar de referencia se resume en la tabla 2. Dentro de los parámetros de la ecografía pélvica, la presencia del eco endometrial fue el de mayor sensibilidad con un valor de 58.8%; su especificidad fue de 96.2%, con un VPP de 90.9%, VPN de 78%, LR positivo de 15.3 y LR negativo de 0.4, habiendo sido visualizado en el 25.6% de las pacientes (figura 2 y 3). Al realizar análisis por subgrupos de edades, su sensibilidad aumentó al 75% en las niñas de  $\leq 8$  años, con una especificidad del 100% (tabla 3). No se reportó el grosor endometrial.

TABLA 2. Rendimiento diagnóstico de las variables evaluadas en comparación con el estándar de referencia

	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC95%)	LR + (IC 95%)	LR – (IC 95%)
Eco endometrial	58.8 (32.9 – 81.6)	96.2 (80.4 – 99.9)	90.9 (58.7 – 99.8)	78.1 (60 – 90.7)	15.3 (2.2 – 109)	0.4 (0.2 – 0.8)
Longitud del cuerpo uterino > 3 cm	23.5 (6.8 – 49.9)	100 (86.8 – 100)	100 (39.8 – 100)	66.7 (49.8 – 80.9)	-	0.8 (0.6 – 0.9)
Relación Cuerpo:cérvix $\geq 2:1$	17.6 (3.8 – 43.4)	96.2 (80.4 – 99.9)	75 (19.4 – 99.4)	64.1 (47.2 – 78.8)	4.6 (0.5 – 40.6)	0.9 (0.7 – 1.1)

Volumen Ovárico > 2 cc	47.1 (23 – 72.2)	76.9 (56.4 – 91)	57.1 (28.9 – 82.3)	69 (49.2 – 84.7)	2 (0.9 – 4.8)	0.7 (0.4 – 1.1)
Tanner Mamario ecográfico ≥ II	94.1 (71.3– 99.8)	46.1 (26.6 – 66.6)	53.3 (43.9 – 62.4)	92.3 (63.1 – 98.8)	1,7 (1.2 – 2.5)	0.1 (0.02 – 0.9)
Edad Ósea ≥ 2 DE	29.4 (10.3 – 56)	96.2 (80.4 – 99.9)	83.3 (35.9 – 99.6)	67.6 (50.2 – 82)	7.7 (0.9 – 59.9)	0.7 (0.5 – 1.01)

VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo, LR: razón de verosimilitud, IC: intervalo de confianza. DE: desviación estándar, cc: centímetros cúbicos.

FIGURA 2: Ecografía pélvica transabdominal donde se identifica útero con diámetro longitudinal de 34 mm y presencia de eco endometrial (flecha), caracterizado como puberal.

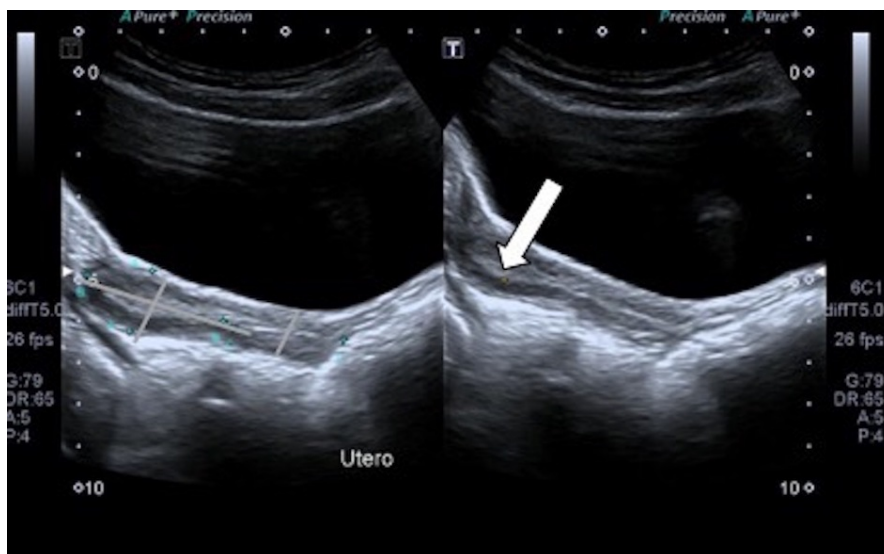


FIGURA 3: ecografía pélvica transabdominal que demuestra útero con diámetro longitudinal de 20 mm y ausencia de eco endometrial, caracterizado como prepuberal.



TABLA 3. Rendimiento diagnóstico de las variables evaluadas en comparación con el estándar de referencia en el subgrupo con edad de 8 años o menos (n: 17).

	Sensibilidad (95% IC)	Especificidad (95% IC)	VPP (95% IC)	VPN (95% IC)
Eco endometrial	75 (19.4 – 99.4)	100 (75.3 – 100)	100 (29.2 - 100)	92.9 (66.1 – 99.8)
Longitud del cuerpo uterino > 3cm	100 (39.7-100)	100 (75.2-100)	100	100
Relación cuerpo: cérvix 2:1	25 (0.6 – 80.6)	100 (75.3 – 100)	100 (2.5 – 100)	81.3 (54.4 – 96)

Volumen Ovárico > 2cc	25 (0.6 – 80.6)	92.3 (64 – 99.8)	50 (1.3 – 98.7)	80 (51.9 – 95.7)
Tanner Mamario ecográfico ≥ II	100(39,7-100)	61.4 (31.5– 86.1)	44 (28.6 – 61.4)	100
Edad Ósea > 2DE	25 (0.6 – 80.6)	92.3 (64 – 99.8)	50 (1.3 – 98.7)	80 (51.9 – 95.7)

VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo, IC: intervalo de confianza. DE: desviación estándar, cc: centímetros cúbicos.

La medida longitudinal del cuerpo del útero > 3.0 cm fue el parámetro de mayor especificidad (100%) para la identificación del inicio de la pubertad, con una sensibilidad de 23.5%, VPP del 100 % y VPN del 66.7 %. En el grupo de pacientes de ≤ 8 años, su sensibilidad y especificidad fueron de 100%.

De manera similar, la relación cuerpo:cuello ≥ 2:1 presentó una especificidad alta, de 96.2% en la muestra total y de 100% en las pacientes de 8 años de edad o menos; sin embargo, su sensibilidad fue muy baja y no tuvo cambios significativos al realizar análisis por subgrupos de edades.

Por otra parte, el volumen ovárico fue la característica de menor especificidad en la ecografía pélvica, con un valor del 76.9% y una sensibilidad de 47.1%.

En cuanto a la valoración ecográfica del Tanner mamario, casi el 70% de las pacientes se encontraron en una etapa mayor o igual a II, variable que demostró una sensibilidad de 94.1 % (IC 95% 71.3– 99.8), y especificidad de 46.1% (IC 95% 26.6 – 66.6)

La edad ósea tuvo una sensibilidad del 29.4% (IC 95% 10.3 – 56) y una especificidad del 96.2% (IC 95% 80.4 – 99.9).



## DISCUSIÓN

A diferencia de trabajos previos en donde se han evaluado los parámetros ecográficos de niñas con pubertad precoz y telarquia precoz, nuestro estudio también tuvo en cuenta pacientes mayores de 8 años con inicio fisiológico de la pubertad, usando la medición de LH basal como estándar para el diagnóstico y de esta forma ajustándose a las recomendaciones actuales de práctica clínica [4,21,22].

Demostramos que la mayoría de los parámetros evaluados en la ecografía pélvica son altamente específicos pero con sensibilidades insuficientes, concordando con los resultados publicados por de Vries et al [12]. En este orden de ideas, la longitud del cuerpo uterino superior a 3 cm y la presencia de eco endometrial fueron las características de mayor utilidad (especialmente en el grupo de pacientes  $\leq 8$  años), pese a que el grosor de este último no fue reportado; resultados similares fueron informados por Paesano et al y Wen et al [23,24].

No obstante, en contraposición al estudio de Badouraki et al [25], en donde se consideró el volumen ovárico como el mejor indicador para el diagnóstico de pubertad verdadera, nuestros hallazgos muestran que las mediciones uterinas tienen mejor rendimiento, y que la especificidad del volumen ovárico es inferior a la de las demás características evaluadas. Esta discrepancia podría explicarse en parte porque no a todos los pacientes en dicho estudio se les realizó evaluación hormonal, pudiendo haber incluido en el grupo de pacientes prepuberales a pacientes que en realidad habían iniciado pubertad. En consecuencia, no incluir en el análisis de pacientes puberales a pacientes con pubertad

verdadera pero con volúmenes ováricos bajos, podría haber aumentado falsamente la especificidad de este parámetro. Como se aludió previamente, los resultados de Wen et al [24] coinciden con que las características uterinas son las que mejor precisión presentan.

Por otra parte, la caracterización del desarrollo mamario por ecografía presentó la sensibilidad más alta dentro de todos los parámetros de imagen evaluados, aunque con una especificidad baja. Otras investigaciones han evaluado su rendimiento para diferenciar entre pubertad precoz central y variantes de la pubertad o pubertad normal; sin embargo, se han basado principalmente en la medición del volumen del tejido fibroglandular [14]. Aunque potencialmente útil, calcular este volumen es más complicado en tanto se requiere delimitar adecuadamente los contornos del tejido fibroglandular, lo que podría conllevar a una mayor variabilidad intra e interobservador. Por otra parte, se han estudiado medidas como el diámetro del botón mamario, encontrando una capacidad limitada para diferenciar entre pubertad precoz central o verdadera y telarquia prematura [19].

En cuanto a la estimación de la edad ósea, estudios como el de Calcaterra et al [14] han demostrado sensibilidades y especificidades intermedias, tomando como punto de corte un valor  $> 2$  DE. Nuestros resultados muestran que las características diagnósticas de la edad ósea parecen ser similares a la del desarrollo mamario por ecografía. Vale la pena anotar que en el estudio citado no se utilizó la evaluación hormonal como el estándar de referencia para establecer el diagnóstico de pubertad.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones, entre las cuales está el tamaño de muestra relativamente pequeño y un sesgo de selección al incluir pacientes referidos desde la

consulta de endocrinología pediátrica. Sin embargo, el uso de la ecografía pélvica en la práctica clínica generalmente aplica a pacientes en un contexto similar al del presente estudio.

## **CONCLUSIÓN**

De acuerdo con lo previamente expuesto, una longitud uterina  $> 3$  cm y la presencia de eco endometrial en pacientes de 8 años o menos, apoya la sospecha de pubertad precoz; sin embargo, su identificación en pacientes de 9 años o más se considera fisiológica, siempre y cuando sea concordante con los demás elementos de la evaluación clínica. Por otra parte, la ausencia de tejido glandular en la ecografía mamaria hace poco probable que la paciente haya iniciado el desarrollo puberal.

En conclusión, la ecografía pélvica, la valoración ecográfica del Tanner mamario y la evaluación de la edad ósea son una herramienta útil para la confirmación del inicio de la pubertad, lo que a su vez se podría aplicar para el diagnóstico de pubertad precoz en el contexto clínico adecuado.

Este estudio podría servir de base para nuevas investigaciones de carácter multicéntrico y prospectivo que permitan ampliar la muestra y obtener datos más exactos de la población local.

**Fuentes de financiación:** La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- [1] Bordini B, Rosenfield RL. Normal pubertal development: Part I: The endocrine basis of puberty. *Pediatr Rev* 2011;32:223–9. <https://doi.org/10.1542/pir.32-6-223>.
- [2] Bordini B, Rosenfield RL. Normal pubertal development: Part II: Clinical aspects of puberty. *Pediatr Rev* 2011;32:281–92. <https://doi.org/10.1542/pir.32-7-281>.
- [3] Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;44:291–303. <https://doi.org/10.1136/adc.44.235.291>.
- [4] Klein DA, Emerick JE, Sylvester JE, Vogt KS. Disorders of Puberty: An Approach to Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* 2017;96:590–9.
- [5] De Vries L, Phillip M. Role of pelvic ultrasound in girls with precocious puberty. *Horm Res Paediatr* 2011;75:148–52. <https://doi.org/10.1159/000323361>.
- [6] Lanes R, Soros A, Jakubowicz S. Accelerated versus slowly progressive forms of puberty in girls with precocious and early puberty. Gonadotropin suppressive effect and final height obtained with two different analogs. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17:759–66. <https://doi.org/10.1515/JPEM.2004.17.5.759>.
- [7] Kılınc S. Assessment of Normal, Normal Variants, and Precocious Puberty in Children Referred With Signs of Early Pubertal Development to a Pediatric

- Endocrine Unit 2019. <https://doi.org/10.14744/hnhj.2019.53765>.
- [8] Styne DM. Physiology and Disorders of Puberty. In: Melmed MB ChB, MACP S, Auchus MD, PhD RJ, Goldfine MD AB, Koenig MD, PhD RJ, Rosen MD CJ, editors. Williams Textb. Endocrinol. 14th ed., Philadelphia: 2020, p. 1023-1164.e25. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-55596-8.00026-7>.
- [9] Anderson SE, Must A. Interpreting the continued decline in the average age at menarche: Results from two nationally representative surveys of U.S. girls studied 10 years apart. *J Pediatr* 2005;147:753–60. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.07.016>.
- [10] Houk CP, Kunselman AR, Lee PA. Adequacy of a single unstimulated luteinizing hormone level to diagnose central precocious puberty in girls. *Pediatrics* 2009;123. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1180>.
- [11] Yu J, Shin HY, Lee SH, Kim YS, Kim JH. Usefulness of pelvic ultrasonography for the diagnosis of central precocious puberty in girls. *Korean J Pediatr* 2015;58:294–300. <https://doi.org/10.3345/kjp.2015.58.8.294>.
- [12] de Vries L, Horev G, Schwartz M, Phillip M. Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche. *Eur J Endocrinol* 2006;154:891–8. <https://doi.org/10.1530/eje.1.02151>.
- [13] Yu HK, Liu X, Chen JK, Wang S, Quan XY. Pelvic ultrasound in diagnosing and evaluating the efficacy of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy in girls with idiopathic central precocious puberty. *Front Pharmacol* 2019;10. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00104>.

- [14] Calcaterra V, Sampaolo P, Klersy C, Larizza D, Alfei A, Brizzi V, et al. Utility of breast ultrasonography in the diagnostic work-up of precocious puberty and proposal of a prognostic index for identifying girls with rapidly progressive central precocious puberty. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33:85–91. <https://doi.org/10.1002/uog.6271>.
- [15] Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar M V., Koch GG, et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: A study from the pediatric research in office settings network. *Pediatrics* 1997;99:505–12. <https://doi.org/10.1542/peds.99.4.505>.
- [16] Biro FM, Greenspan LC, Galvez MP, Pinney SM, Teitelbaum S, Windham GC, et al. Onset of breast development in a longitudinal cohort. *Pediatrics* 2013;132:1019–27. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-3773>.
- [17] Gaskin CM, Kahn SL, Bertozzi JC, Bunch PM. *Skeletal Development of the Hand and Wrist*. Oxford: Oxford University Press; 2011. <https://doi.org/10.1093/med/9780199782055.001.0001>.
- [18] García CJ, Espinoza A, Dinamarca V, Navarro O, Daneman A, García H, et al. Breast US in children and adolescents. *Radiographics* 2000;20:1605–12. <https://doi.org/10.1148/radiographics.20.6.g00nv171605>.
- [19] Youn I, Park SH, Lim IS, Kim SJ. Ultrasound assessment of breast development: Distinction between premature thelarche and precocious puberty. *Am J Roentgenol* 2015;204:620–4. <https://doi.org/10.2214/AJR.14.12565>.
- [20] Harrington J, Palmert MR, Hamilton J. Use of local data to enhance uptake of

published recommendations: An example from the diagnostic evaluation of precocious puberty. *Arch Dis Child* 2014;99:15–20.

<https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-304414>.

[21] Bangalore Krishna K, Fuqua JS, Rogol AD, Klein KO, Popovic J, Houk CP, et al.

Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children: Update by an International Consortium. *Horm Res Paediatr* 2019;91:357–72.

<https://doi.org/10.1159/000501336>.

[22] Kaplowitz P, Bloch C. Evaluation and referral of children with signs of early

puberty. *Pediatrics* 2016;137. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-3732>.

[23] Paesano PL, Colantoni C, Mora S, di Lascio A, Ferrario M, Esposito A, et al.

Validation of an accurate and noninvasive tool to exclude female precocious puberty: Pelvic ultrasound with uterine artery pulsatility index. *Am J Roentgenol*

2019;213:451–7. <https://doi.org/10.2214/AJR.18.19875>.

[24] Wen X, Wen D, Zhang H, Zhang H, Yang Y. Observational study pelvic

ultrasound a useful tool in the diagnosis and differentiation of precocious puberty in Chinese girls. *Med (United States)* 2018;97.

<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010092>.

[25] Badouraki M, Christoforidis A, Economou I, Dimitriadis AS, Katzos G. Evaluation

of pelvic ultrasonography in the diagnosis and differentiation of various forms of sexual precocity in girls. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:819–27.

<https://doi.org/10.1002/uog.6148>.